



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Síndrome de ativação macrofágica**

Rita Tinoco de Faria Escobar de Magalhães

---

**JULHO'2019**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Síndrome de ativação macrofágica**

Rita Tinoco de Faria Escobar de Magalhães

**Orientado por:**

José Gonçalo Duque Pereira Monteiro Marques

---

**JULHO'2019**

## RESUMO

A síndrome de ativação macrofágica (MAS) é uma forma secundária de linfohistiocitose hemofagocítica (HLH) que complica doenças autoinflamatórias e reumatológicas. Caracteriza-se por hiperestimulação do sistema imunitário, com ativação e proliferação de linfócitos T e macrófagos e produção de uma tempestade de citocinas. Pela sua gravidade e possibilidade de progressão para falência multissistêmica, esta entidade exige um reconhecimento e instituição de terapêutica precoces. Encontra-se mais frequentemente associada a artrite idiopática juvenil sistêmica (sJIA) e pode acompanhar agudizações, surgir associada à terapêutica da doença de base ou na consequência de intercorrências médicas, entre elas quadros infecciosos e reações medicamentosas.

Embora existam critérios de diagnóstico de HLH, estes não se encontram adaptados às formas secundárias, principalmente no que diz respeito aos *cutoffs* definidos para cumprimento dos critérios em questão. Por esta razão torna-se da maior relevância reconhecer não só as alterações laboratoriais que possam levantar a suspeita de desenvolvimento de MAS, mas também os potenciais fatores desencadeantes.

Neste trabalho apresenta-se o caso de um adolescente de 16 anos com um quadro de febre prolongada e alterações laboratoriais compatíveis com MAS, no contexto de uma primeira manifestação de sJIA que surge na sequência de infecção respiratória sob antibioticoterapia. Na abordagem diagnóstica destaca-se a importância da diminuição das contagens celulares, da cinética crescente da ferritina e da queda abrupta da velocidade de sedimentação eritrocitária na suspeita desta entidade clínica. Neste caso, identificou-se um quadro de hipersensibilidade à vancomicina que, embora não se possa considerar como fator desencadeante isolado, poderá ter contribuído para o desenvolvimento de MAS.

**Palavras-chave:** síndrome de ativação macrofágica, artrite idiopática juvenil, *Red Man Syndrome*.

## **ABSTRACT**

Macrophage activation syndrome (MAS) is a form of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) which complicates auto-inflammatory and rheumatologic diseases. It is characterized by hyperstimulation of the immune system, with T cell and macrophage activation and proliferation and production of a cytokine storm. Due to its severity and possibility of progression to multi-organ failure, it requires early recognition and institution of therapy. It occurs most frequently in the context of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and may arise during flares, associated with the treatment of the underlying disease or as a result of medical interurrences, including infections and drug reactions.

Although there are diagnostic criteria for HLH, they are not adapted to the secondary forms, especially with regard to the cutoffs defined to fulfill the criteria in question. Hence, it is of great importance to recognize not only laboratory changes that may raise the suspicion of MAS development, but also the potential triggers.

This paper presents the case of a 16-year-old with prolonged fever and laboratory abnormalities compatible with MAS, in the context of a first manifestation of sJIA probably triggered by respiratory infection. In the diagnostic approach, we highlight the importance of the drop in cell counts, the increasing kinetics of ferritin and the sudden drop in erythrocyte sedimentation rate in the suspicion of this clinical entity. In this case, hypersensitivity to vancomycin has been identified, which, despite not being the isolated trigger, may have contributed to the development of MAS.

**Key-words:** macrophage activation syndrome, juvenile idiopathic arthritis, red man syndrome.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

## **ÍNDICE**

<i>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</i> .....	6
<i>INTRODUÇÃO</i> .....	7
Tipos de linfohistiocitose hemofagocítica .....	7
Etiopatogênese da síndrome de ativação macrofágica.....	8
Diagnóstico de síndrome de ativação macrofágica.....	9
Artrite idiopática juvenil e síndrome de ativação macrofágica .....	13
Terapêutica da linfohistiocitose hemofagocítica vs. síndrome de ativação macrofágica .....	17
<i>Justificação do trabalho</i> .....	19
<i>CASO CLÍNICO</i> .....	20
<i>DISCUSSÃO</i> .....	26
Artrite idiopática juvenil sistêmica inaugural .....	28
Linfohistiocitose hemofagocítica/ síndrome de ativação macrofágica .....	29
Hipersensibilidade à vancomicina como fator desencadeante de MAS.....	33
<i>CONCLUSÃO</i> .....	37
<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i> .....	38

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

MAS – Síndrome de ativação macrofágica

HLH – Linfocitose hemofagocítica

pHLH – Linfocitose hemofagocítica primária

EBV – Vírus Epstein Barr

sJIA – Artrite idiopática juvenil sistêmica

SLE – Lúpus eritematoso sistêmico

DK - Doença de Kawasaki

DMJ - Dermatomiosite juvenil

DII - Doença inflamatória do intestino

IFN- Interferão

IL – Interleucina

TNF - Fator de necrose tumoral

PT - tempo de protrombina

aPTT - tempo parcial de tromboplastina ativada

AST - aspartato aminotransferase

ALT - alanina aminotransferase

VS - velocidade de sedimentação

PCR - proteína C reativa

LDH - lactato desidrogenase

TLR - *Toll-like receptor*

Ig - Imunoglobulina

FR - fator reumatoide

ANA - anticorpos antinucleares

Hb - hemoglobina

SU - serviço de urgência

ALPS - síndrome linfoproliferativa autoimune

TCR - recetor de células T

VIH - vírus da imunodeficiência humana

VHB - vírus da hepatite B

RMS - Red Man Syndrome

DRESS - Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos

## INTRODUÇÃO

A síndrome de ativação macrofágica (MAS) é uma complicação de doenças autoinflamatórias e reumatológicas que, por poder resultar em falência multiorgânica e ser potencialmente fatal, requer reconhecimento e instituição de terapêutica precoces<sup>(1)(2)(3)(4)(5)</sup>. Encontra-se enquadrada num grupo de entidades clínicas que correspondem à síndrome hemofagocítica, ou linfohistiocitose hemofagocítica (HLH), que se caracteriza por hiperestimulação do sistema imunitário com ativação e proliferação descontrolada de linfócitos T e macrófagos bem diferenciados e consequente hemofagocitose e produção exagerada de citocinas<sup>(6)(7)</sup>.

### Tipos de linfohistiocitose hemofagocítica

A HLH pode ser primária ou secundária.

A HLH primária ou familiar (pHLH) é uma doença hereditária autossômica recessiva que surge principalmente em consequência de mutações de genes implicados na função citotóxica de linfócitos<sup>(4)(6)</sup>. Entre os principais encontra-se o gene da perforina (*PRF1*)<sup>(8)</sup> mas também outros relacionados com o transporte e fusão de grânulos citolíticos com a membrana celular (*MUNC13-4*, *STX11* e *STXBP2*)<sup>(9)</sup>. As alterações da função citolítica que se verificam nas síndromes de Griscelli e Chediak-Higashi também podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de HLH<sup>(9)(10)</sup>, pelo que estas entidades também são consideradas como HLH primária. Recentemente, foram identificados casos de HLH primária com outras causas genéticas não associadas a defeitos de citotoxicidade, como, por exemplo, formas ligadas ao X<sup>(6)</sup>. Entre elas, destaca-se a síndrome linfoproliferativa ligada ao X, que se associa a uma particular vulnerabilidade à infeção por vírus Epstein-Barr (EBV), manifestando-se principalmente por HLH<sup>(7)</sup>.

Em alguns estudos, estão ainda descritos casos de HLH familiar de apresentação tardia, por vezes até na idade adulta. Nestes, verificou-se que os doentes eram portadores de mutações hipomórficas dos genes associados à HLH familiar, nomeadamente *PRF1*, *STXBP2* e *MUNC13-4*. Nestes doentes, uma funcionalidade residual das células T e NK, pode ser suficiente para prevenir o desenvolvimento de HLH clínica durante vários anos<sup>(11)</sup>.

A forma secundária ou adquirida corresponde a uma síndrome clínica com fisiopatologia

semelhante, mas em resposta a uma condição predisponente, que pode ser encontrada no contexto de infecção grave, por exemplo, pelo EBV, doença autoimune ou autoinflamatória, malignidade e doenças metabólicas<sup>(7)</sup>. A MAS é a forma de HLH adquirida secundária a doenças reumatológicas, encontrando-se mais frequentemente associada a artrite idiopática juvenil sistêmica (sJIA)<sup>(12)(13)</sup> e doença de Still do adulto<sup>(14)(15)</sup>. No entanto, também existem casos descritos noutras doenças reumáticas ou autoinflamatórias, como o lúpus eritematoso sistêmico (SLE)<sup>(16)</sup>, doença de Kawasaki (DK)<sup>(17)</sup>, dermatomiosite juvenil (DMJ)<sup>(18)</sup> ou doença inflamatória do intestino (DII)<sup>(19)</sup>. Pode surgir em agudizações, na evolução da primeira manifestação da doença a que se associa, ou até ser a manifestação inaugural da doença, com os sintomas e sinais característicos da mesma aparecendo apenas mais tardiamente no quadro<sup>(2)</sup>.

#### Etiopatogénese da síndrome de ativação macrofágica

A patogénese da MAS é ainda mal compreendida. No entanto, foi proposto um modelo multifatorial de eventos patogénicos, incluindo a genética, a atividade inflamatória e um eventual *trigger* (infecioso ou outro), que contribuem para se atingir um determinado limiar de ativação que resulta na manifestação de MAS<sup>(20)</sup>.

Embora a MAS tenha uma etiologia secundária a outras doenças de base, foi identificada uma sobreposição genética entre os indivíduos que manifestavam esta condição associada a doenças reumatológicas e os indivíduos com pHLH<sup>(21)</sup>. De facto, num estudo levado a cabo com 31 doentes com MAS, uma percentagem significativa (35,5%) tinha uma mutação em genes associados à pHLH (nomeadamente *PRF1*, *UNC13d*, *STX11*, *STXBP2* e *RAB27A*), e ainda 9,7% dos doentes apresentavam mutação em dois destes genes<sup>(4)</sup>. Num outro estudo foi também identificada uma relação entre polimorfismos do gene *MUNC13-4* e a ocorrência de MAS em doentes com sJIA<sup>(22)</sup>. Adicionalmente, o background genético pode também influenciar a intensidade da resposta a ligandos TLR (em macrófagos e linfócitos)<sup>(20)</sup>.

Todos estes resultados apontam para uma contribuição da genética na etiopatogénese da MAS com o efeito negativo de algumas variantes heterozigóticas a assumir um papel importante.

Para além disto, o *status* inflamatório tem importante influência no desenvolvimento do

quadro clínico da MAS. Sabe-se que a principal característica fisiopatológica é a ativação e expansão excessivas de células T-CD8<sup>+</sup> e macrófagos e consequente produção de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, originando aquilo que é referido como uma “tempestade de citocinas”. Estas citocinas podem ser de origem linfocitária, como o interferão gama (IFN- $\gamma$ ), ou produzidas por monócitos e macrófagos, como as interleucinas 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), 6 (IL-6) e 18 (IL-18) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ )<sup>(23)(24)</sup>.

Na pHLH a expansão descontrolada de células T e macrófagos foi associada a diminuição da função citolítica das células NK e linfócitos T citotóxicos, explicada pelas alterações genéticas a ela associadas. Defeitos de citotoxicidade podem prolongar a sobrevivência das células alvo, levando à perpetuação da resposta inflamatória que caracteriza as síndromes hemofagocíticas. As células citotóxicas podem também estar diretamente implicadas no término de respostas imunes, induzindo a apoptose de células hiperativas<sup>(9)(23)</sup>. Esta diminuição da atividade das células NK também existe na MAS<sup>(23)(25)</sup>.

A IL-6 tem também um papel importante na amplificação da resposta inflamatória e na diminuição da função das células NK<sup>(4)(24)(25)(26)</sup>. Para além disso, trabalhos recentes têm proposto a influência de níveis elevados de IL-18 na etiopatogenia da MAS, sendo que esta interleucina induz fortemente a resposta de células T helper tipo 1 (Th-1) e a produção de INF- $\gamma$ <sup>(27)</sup>, bem como a secreção de TNF $\alpha$  e quimiocinas pelos macrófagos<sup>(23)</sup>.

A presença de fatores predisponentes, como uma infeção (principalmente, mas não exclusivamente, de etiologia viral), pode motivar que se atinja o limiar para uma ativação descontrolada de macrófagos e células T responsável pelas manifestações clínicas da MAS<sup>(4)(20)</sup>. Têm também vindo a ser identificadas cada vez mais entidades que podem servir de fatores desencadeantes, como, por exemplo, reações medicamentosas<sup>(28)(29)</sup>.

As citocinas inflamatórias são o efetor final de toda esta cadeia de acontecimentos, independentemente da contribuição relativa de cada um dos fatores mencionados<sup>(20)</sup>.

#### Diagnóstico de síndrome da ativação macrofágica

A HLH, incluindo a MAS, caracteriza-se clinicamente por uma febre elevada persistente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, disfunção hepática, coagulopatia, exantema e

ainda encefalopatia e um quadro *sepsis-like*, que podem ser explicadas pela elevada quantidade de citocinas pro-inflamatórias em circulação, como o INF- $\gamma$ , IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ <sup>(13)(18)</sup>. As alterações laboratoriais típicas incluem pancitopenia, níveis elevados de ferritina, enzimas hepáticas, LDH, triglicéridos, CD25 solúvel, CD163 solúvel, D-dímeros, prolongamento do tempo de protrombina (PT) e do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT), bem como hipofibrinogénia<sup>(5)(12)(24)</sup>.

Em termos histopatológicos, é típico encontrar-se macrófagos bem diferenciados com atividade hemofagocítica, isto é, fagocitose de células sanguíneas (sejam elas eritrócitos, leucócitos ou plaquetas) nos aspirados de medula óssea<sup>(5)(24)</sup>. A hemofagocitose nem sempre se encontra presente nas fases iniciais do quadro<sup>(30)</sup> e demonstrou fraca especificidade no diagnóstico de síndromes hemofagocíticas<sup>(31)</sup>.

Adicionalmente, por ser um quadro inespecífico, com grande variabilidade inter-individual, pode confundir-se com uma série de outras entidades clínicas que se manifestam com um quadro febril arrastado (infecções, neoplasias e outras doenças autoinflamatórias e autoimunes), levando a um atraso do diagnóstico, com agravamento do estado clínico e potencial morbidade e mortalidade associadas<sup>(13)(32)</sup>.

A MAS difere das outras formas de HLH em algumas características, por ser secundária a condições que acarretam, *per se*, inflamação. Por esta razão, os resultados laboratoriais muitas vezes não são sobreponíveis numa e noutra entidade, principalmente no que diz respeito às citopénias: enquanto na HLH primária é comum existir pancitopenia, na MAS a presença de uma agudização da doença de base pode mascarar a diminuição das contagens celulares, apresentando-se o doente com valores normais das mesmas<sup>(2)(3)(5)</sup>.

Atualmente, é comum utilizarem-se os critérios de classificação da HLH-2004 (Tabela 1)<sup>(33)</sup> para diagnóstico de MAS, desenvolvidos pela *International Histiocyte Society*. No entanto, pelas razões acima expostas, estes critérios não têm boa sensibilidade para esta população<sup>(2)(3)</sup>. Para além disso, alguns achados laboratoriais, como a hiperferritinémia, não apresentam valores de *cutoff* adequados ao estado inflamatório basal dos doentes com MAS, e outros, como a hipoalbuminémia e a elevação das enzimas hepáticas, não estão representados no HLH-2004<sup>(32)(34)</sup>.

Tabela 1: <b>Critérios Diagnósticos HLH-2004</b> <sup>(33)</sup>
O diagnóstico de HLH pode ser estabelecido se 1 dos 2 critérios abaixo for cumprido:
(1) Diagnóstico molecular consistente com HLH
(2) Critérios diagnósticos de HLH cumpridos (5 em 8 critérios):
<b>(A) Critérios diagnósticos iniciais</b> (avaliados em todos os doentes com HLH)
Febre Esplenomegalia Citopénias (que afetem 2 em 3 linhagens no sangue periférico): Hemoglobina <9 g/dL (em lactentes com < 4semanas: Hb <10 g/dL) Plaquetas <100 x10 <sup>9</sup> /L Neutrófilos <1.0 x10 <sup>9</sup> /L Hipertrigliceridémia e/ou hipofibrinogenemia: Triglicéridos em jejum ≥ 3.0 mmol/L (i.e. ≥ 265 mg/dl) Fibrinogénio ≤ 1.5 g/L Hemofagocitose na medula óssea, baço ou gânglios linfáticos Ausência de evidência de malignidade
<b>(B) Novos critérios diagnósticos</b>
Atividade de células NK baixa ou ausente (de acordo com a referência laboratorial) Ferritina ≥ 500 ng/mL CD25 solúvel (i.e., recetor IL-2 solúvel) ≥ 2400 U/ml

É ainda mencionada uma abordagem alternativa que consiste na aplicação dos *Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation system complicating systemic juvenile idiopathic arthritis* (Tabela 2)<sup>(35)</sup>, que também demonstraram várias limitações na identificação desta síndrome. Por esta razão, nos últimos anos têm sido movidos esforços no sentido de se desenvolverem critérios de diagnósticos adaptados às especificidades da MAS, permitindo um reconhecimento mais rápido desta entidade clínica e a instituição de terapêutica adequada em tempo útil<sup>(5)(36)(37)</sup>.

Tabela 2: <i>Preliminary diagnostic guidelines for MAS complicating sJIA</i> <sup>(35)</sup>
O diagnóstico de MAS requer a presença de pelo menos 2 ou mais critérios laboratoriais ou pelo menos 1 critério laboratorial e 1 clínicos. Um mielograma pode ser necessário para a demonstração de hemofagocitose em casos duvidosos.
<b>(A) Critérios Laboratoriais</b>
1. Plaquetas ≤ 262 x10 <sup>9</sup> /L 2. Aspartato aminotransferase (AST) > 59 UI/L 3. Leucócitos <4.0 x10 <sup>9</sup> /L 4. Fibrinogénio ≤ 2.5 g/L
<b>(B) Critérios clínicos</b>

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disfunção do sistema nervoso central (irritabilidade, desorientação, letargia, cefaleia, convulsões ou coma)</li> <li>2. Hemorragia (púrpura, equimoses, hemorragia de mucosas)</li> <li>3. Hepatomegalia (<math>\geq 3</math> cm abaixo da grelha costal)</li> </ol>
<b>(C) Critério histopatológico</b>
Evidência de hemofagocitose na medula óssea

Em 2011 foi desenvolvido um consenso que visou encontrar as características clínicas e laboratoriais que melhor descrevem a MAS, sendo identificadas 9 variáveis (de um total de 28) como as que mais frequentemente se observam nestes doentes: contagem de plaquetas em decrescendo, hiperferritinemia, evidência de hemofagocitose macrofágica na medula óssea, elevação das enzimas hepáticas, contagem de leucócitos em decrescendo, febre contínua e persistente  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) em decrescendo, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia. Neste estudo não foram definidos valores específicos para cada uma das variáveis laboratoriais<sup>(34)</sup>.

Em 2016 foi aprovada pela *European League Against Rheumatism* (EULAR) e pela *American College of Rheumatology* (ACR) a classificação *2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis*<sup>(5)</sup>, que visa ultrapassar as dificuldades que se encontram no diagnóstico desta síndrome clínica (Tabela 3).

<b>Tabela 3: 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis<sup>(5)</sup></b>
Um doente febril com AIJ conhecida ou suspeita, classifica-se como tendo MAS se cumprir os critérios:
Ferritina $>684$ ng/mL e quaisquer <b>2 dos seguintes</b> :
Plaquetas $\leq 181 \times 10^9/\text{L}$ AST $>48$ UI/L Triglicéridos $>156$ mg/dL Fibrinogénio $\leq 360$ mg/dL

Finalmente, em 2017 foi publicado um score de distinção entre MAS e pHLH, o *MH score* que inclui 6 variáveis: idade na apresentação, contagem de neutrófilos, fibrinogénio, esplenomegalia, contagem de plaquetas e hemoglobina (Tabela 4). Para este score foi definido o *cutoff* de 60 como o que teve maior capacidade de discriminação entre

as duas entidades, sendo que valores superiores a este *cutoff* são mais indicativos de pHLH. No mesmo estudo foi ainda destacado que determinadas alterações apresentam uma expressão mais acentuada em formas específicas de HLH. Por exemplo, em termos de manifestações, a hepatoesplenomegalia foi mais comum na pHLH, enquanto a linfadenopatia generalizada se verificou mais frequentemente na MAS; já no que diz respeito ao nível laboratorial, a pancitopenia e a hipofibrinogénemia verificaram-se mais nos casos de pHLH e o aumento da ferritina e da lactato desidrogenase (LDH) predominaram na MAS<sup>(37)</sup>.

Tabela 4: <b>Score MH</b> <sup>(37)</sup>				
Variáveis	Pontos			
Idade na apresentação, anos	> 1,6	0	≤ 1,6	37
Contagem de neutrófilos, x10 <sup>9</sup> /L	> 1,4	0	≤ 1,4	37
Fibrinogénio, mg/dL	> 131	0	≤ 131	15
Esplenomegália	Não	0	sim	12
Contagem de plaquetas x10 <sup>9</sup> /L	> 78	0	≤ 78	11
Hemoglobina, g/dL	> 8,3	0	≤ 8,3	11

Encontra-se ainda descrita na MAS uma queda súbita da VS que acompanha a queda do fibrinogénio<sup>(12)</sup>.

No entanto, apesar dos avanços na classificação desta síndrome, na prática clínica persiste ainda uma significativa dificuldade no seu diagnóstico. Embora os critérios e *scores* desenvolvidos constituam uma ajuda preciosa, são falíveis, principalmente nas apresentações mais subtis ou com expressão clínica incompleta<sup>(5)</sup> e nos casos em que a MAS surge como manifestação inaugural de uma doença reumatológica (não havendo por isso confirmação ou suspeição de sJIA e não se podendo aplicar os critérios de 2016). Posto isto, a necessidade de distinção entre a MAS e as outras formas de HLH, não só primária como as formas associadas a infeções virais ou neoplasias, mantém-se uma problemática atual e a carecer de resolução premente.

#### Artrite idiopática juvenil e síndrome de ativação macrofágica

A artrite idiopática juvenil é a doença reumatológica crónica mais comum em crianças e a sua etiologia é desconhecida<sup>(12)</sup>. Inclui vários subgrupos, que se distinguem e definem

segundo a classificação da *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), revista pela última vez em 2001 (Tabela 5)<sup>(38)</sup>.

Tabela 5: Classificação da ILAR dos subtipos de AIJ <sup>(38)</sup>	
Tipo	Definição e exclusões
<b>Forma sistémica</b>	Febre com $\geq 2$ semanas de evolução e artrite em $\geq 1$ articulação e um ou mais dos seguintes: 1. Exantema eritematoso evanescente (não fixo); 2. Linfadenopatia generalizada; 3. Hepatomegália, esplenomegália ou ambas; 4. Serosite. Exclusões: (a) Psoríase ou história de psoríase num familiar de 1º grau; (b) Artrite num doente do sexo masculino HLA-B27-positivo com idade $\geq 6$ anos; (c) Espondilite anquilosante, artrite ligada à entesite, sacroileíte com DII, uveíte anterior aguda ou história de qualquer uma destas entidades num familiar de 1º grau; (d) Presença de fator reumatoide IgM positivo em pelo menos 2 ocasiões com pelo menos 3 meses de intervalo.
<b>Forma oligoarticular</b> Tem 2 subtipos:	Artrite de $\leq 4$ articulações durante os primeiros 6 meses. Exclusões: (a), (b), (c), (d) e (e) Presença de AIJ sistémica
Oligoartrite persistente Oligoartrite estendida	Artrite de $\leq 4$ articulação durante todo o curso da doença. Artrite de $> 4$ articulações durante após os primeiros 6 meses
<b>Forma poliarticular</b> Tem 2 subtipos:	Artrite de $\geq 5$ articulações durante os primeiros 6 meses.
Fator reumatoide positivo  Fator reumatoide negativo	2 ou mais testes positivos com pelo menos 3 meses de intervalo durante os primeiros 6 meses de doença. Exclusões: (a), (b), (c), (e) Teste negativo. Exclusões: (a), (b), (c), (d), (e)
<b>Artrite psoriática</b>	Artrite e psoríase ou artrite e pelo menos dois dos seguintes: - Dactilite - <i>Pitting</i> das unhas - Onicólise - Psoríase num familiar de primeiro grau Exclusões: (b), (c), (d), (e)
<b>Artrite ligada à entesite</b>	Artrite e entesite, ou artrite, ou entesite, com pelo menos dois dos seguintes: - presença/história de dor à palpação da articulação sacroilíaca e/ou dor lombossagrada, - presença de antígeno HLA-B27 - manifestações de artrite num doente do sexo masculino com $> 6$ anos - uveíte anterior aguda (sintomática)

	- história de um dos seguintes num familiar de 1º grau: espondilite anquilosante, artrite ligada à entesite, sacroileíte com DII, síndrome de Reiter ou uveíte anterior aguda Exclusões: (a), (d), (e)
<b>Artrite indiferenciada</b>	Que não cumpre critérios de nenhuma das entidades anteriores ou que cumpre critérios de mais do que uma.

A síndrome de ativação macrofágica é uma complicação apenas da forma sistémica (sJIA) desta patologia, sendo muito raramente encontrada nos restantes subtipos<sup>(3)(4)(13)</sup>.

A sJIA é um subtipo de artrite idiopática juvenil com manifestações clínicas muito particulares, incluindo no que diz respeito às complicações associadas e opções terapêuticas. O quadro completo de sJIA é caracterizado por febre e artrite acompanhada por pelo menos um dos seguintes: exantema, linfadenopatia generalizada, hepato e/ou esplenomegalia e serosite (Tabela 5). No entanto, as manifestações clássicas nem sempre estão presentes na apresentação. Mais ainda, os sintomas e sinais são inespecíficos, existindo significativa sobreposição com outras patologias como infeções, neoplasias, doenças autoimunes e autoinflamatórias e outras doenças inflamatórias. No que diz respeito aos diagnósticos diferenciais de etiologia infecciosa, estes incluem uma vasta lista que deve ser excluída, como: endocardite, osteomielite, infeções virais, doença da arranhadela de gato (*Bartonella henselae*), brucelose, *Mycoplasma* e doença de Lyme. Por essa razão, a sJIA permanece um desafio diagnóstico sendo necessário um alto grau de suspeição para evitar atrasos no diagnóstico. Para além disso, ao contrário dos restantes tipos de artrite idiopática juvenil, na forma sistémica é frequente ser necessária hospitalização durante agudizações da doença e tratamento sistémico mais intensivo, associando-se a morbilidade elevada<sup>(13)</sup>.

No quadro clássico a criança apresenta febre com um padrão intermitente, atingindo temperaturas na ordem dos 39-40°C uma ou duas vezes por dia e havendo posterior regresso ao valor basal ou mesmo a temperaturas inferiores à basal. É frequente os picos febris associarem-se ao aparecimento de um exantema maculopapular de cor salmão no tronco e proximalmente nas extremidades, que desaparece com a remissão da febre. No que diz respeito às manifestações osteoarticulares, embora seja comum a presença de artralguas na primeira apresentação, a artrite pode aparecer apenas semanas, meses ou, raramente, anos após uma manifestação inicial (o mais comum é até 3 meses). O envolvimento articular é variável, podendo ser oligoarticular ou poliarticular<sup>(12)(13)</sup>.

As linfadenomegalias generalizadas são observadas em mais de 25% dos doentes na apresentação, são indolores e podem exigir a exclusão de etiologia maligna. A serosite pode manifestar-se por pericardite ou pleurite (menos comum). A pericardite pode rapidamente evoluir para tamponamento cardíaco, mas é mais comum que a serosite seja assintomática e um achado imagiológico. A odinofagia pode também ser um sintoma proeminente em algumas crianças e adolescentes<sup>(13)</sup>. Outros sintomas menos comuns incluem meningite asséptica<sup>(39)</sup>, perfuração do septo nasal<sup>(40)</sup>, hipertensão pulmonar, doença pulmonar intersticial e proteinose alveolar pulmonar<sup>(41)</sup>.

Relativamente aos exames laboratoriais, na sJIA é comum existir: anemia (microcítica, hipocrômica) inicialmente por resposta de fase aguda e depois por depleção das reservas de ferro; leucocitose com neutrofilia, trombocitose elevada, VS e proteína C-reativa (PCR) elevadas (podem ser usadas para monitorização da resposta terapêutica), ferritina elevada, albumina baixa, IgG elevados, AST e ALT ligeiramente elevadas e D-dímeros elevados. Os autoanticorpos das doenças reumatológicas (nomeadamente anticorpos antinucleares (ANA) e fator reumatoide (FR)) são, na grande maioria dos casos, negativos<sup>(13)</sup>.

Na sJIA, algumas alterações clínicas e analíticas devem alertar para MAS (Tabela 6).

<b>Tabela 6: Alterações sugestivas de MAS na sJIA<sup>(13)</sup></b>	
<b>Achados clínicos:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Febre mantida, não remitente</li> <li>- Agravamento de hepatoesplenomegalia e linfadenopatia</li> <li>- Encefalopatia de novo</li> <li>- Equimoses, púrpura ou hemorragia mucosa</li> <li>- Falência multiorgânica</li> </ul>	
<b>Achados laboratoriais:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ferritina muito elevada ou em crescendo</li> <li>- Diminuição da VS, com PCR permanentemente elevada e a aumentar</li> <li>- Citopénias numa ou mais das 3 linhas celulares, ou valores de hemoglobina, leucócitos ou plaquetas em decrescendo</li> <li>- Contagem de plaquetas paradoxalmente normal na presença de inflamação proeminente</li> <li>- Fibrinogenemia baixa ou a decrescer</li> <li>- LDH e transaminases elevadas ou a aumentar</li> <li>- PT, aPTT e D-dímeros elevados ou a aumentar</li> <li>- Triglicéridos elevados ou a aumentar</li> </ul>	
<b>Outros:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemofagocitose em biópsia (medula óssea, gânglio linfático, fígado ou baço)</li> </ul>	

Nestes doentes, os *triggers* mais comuns para o desenvolvimento de MAS são infeções, fármacos ou agudizações da doença<sup>(14)</sup>. No entanto, como já foi mencionado anteriormente, em algumas situações, a MAS é a primeira manifestação da doença, pelo que estas alterações ao padrão habitual podem não ser evidentes.

#### Terapêutica da linfoistiocitose hemofagocítica vs. síndrome de ativação macrofágica

A terapêutica de HLH e MAS inclui corticosteroides endovenosos mas existem diferenças que justificam a elevada importância da distinção destas duas entidades clínicas<sup>(37)</sup>.

A HLH era geralmente fatal, com uma sobrevida de cerca de 2 meses, antes do desenvolvimento das primeiras guidelines terapêuticas (HLH-94). Este protocolo que incluía uma terapêutica de indução com dexametasona e etoposido durante 8 semanas, aumentou a resposta de menos de 10% nos anos anteriores para cerca de 70%<sup>(42)</sup>.

A introdução do transplante alogénico de células hematopoéticas como opção terapêutica aumentou a sobrevida a longo prazo destes doentes<sup>(43)</sup> e permanece a única opção terapêutica para HLH refratária ou recorrente após imunoterapia adequada<sup>(44)</sup>.

A HLH-2004, para além de redefinir critérios diagnósticos, também fez uma revisão do protocolo terapêutico da HLH-94, adicionando à terapêutica de indução a ciclosporina, a iniciar em conjunto com o etoposido, com o objetivo de limitar a proliferação e ativação de células imunitárias e travar a tempestade de citocinas<sup>(33)</sup>. Na HLH secundária associada a infeção por EBV (EBV-HLH) também se podem aplicar estes protocolos, tendo sido reportadas boas taxas de remissão<sup>(45)(46)</sup>.

Na MAS, por outro lado, não está recomendada como primeira linha a aplicação do protocolo HLH-94/HLH-2004, uma vez que existe uma boa resposta a corticoterapia isolada e existe uma potencial toxicidade associada ao etoposido<sup>(42)</sup>. Por norma, inicia-se terapêutica com pulsos de metilprednisolona endovenosa e, se não houver resposta imediatamente evidente, adiciona-se ciclosporina A parentérica, que geralmente propicia o controlo rápido dos sintomas e também é utilizada como “poupador” de corticosteroides. Apenas no caso de não haver resposta à terapêutica com corticoide e ciclosporina se considera aplicar o algoritmo descrito em HLH-94/HLH-2004, tomando as necessárias precauções no sentido de evitar a toxicidade<sup>(23)</sup>.

Tendo em conta o papel fulcral das citocinas proinflamatórias na fisiopatologia da MAS, a utilização de agentes biológicos no tratamento desta entidade tem vindo a ser uma questão central, embora a sua utilidade na mesma permaneça obscura<sup>(23)</sup>. De entre as várias opções de agentes biológicos, destacam-se os bloqueadores da IL-1, da IL-1 $\beta$  e da IL-6.

No contexto de sJIA, e uma vez que a MAS muitas vezes aparece concomitantemente a uma agudização, o fármaco anakinra, um antagonista recombinante dos recetores de IL-1, pode desempenhar um papel importante no controlo da doença de base, uma vez que esta interleucina está implicada de forma central na fisiopatologia da doença<sup>(13)(23)</sup>. No entanto, a sJIA e a MAS têm patogénese distintas e alguns estudos poderão ter identificado este fármaco como *trigger* de episódios de MAS, sem no entanto ter sido estabelecida uma relação causal clara e sem necessidade de descontinuar esta terapêutica em nenhum dos casos<sup>(47)</sup>.

O canakinumab é um anticorpo monoclonal anti-IL-1 $\beta$  que também provou ser eficaz na sJIA. No entanto, parece não haver para ele um papel terapêutico na MAS, mesmo naqueles doentes cuja sJIA se encontra bem controlada<sup>(48)</sup>.

O bloqueio da IL-6, através do tocilizumab, um anticorpo monoclonal anti-receptor da IL-6, é altamente eficaz no tratamento da sJIA. Embora a hiperprodução de IL-6 esteja implicada na patogénese da MAS, não há casos descritos de MAS tratada especificamente com tocilizumab. Pelo contrário, foram reportadas situações de doentes sob terapêutica com este agente biológico que desenvolveram esta síndrome<sup>(49)</sup>, tendo sido inclusivamente sugerido que o uso do tocilizumab pode mascarar algumas manifestações de MAS<sup>(50)</sup>.

## **Justificação do trabalho**

Este trabalho consiste na apresentação e discussão de um caso clínico de febre prolongada cuja etiologia se veio a descobrir, após cerca de um mês e meio de evolução do quadro e de deterioração do estado clínico, ser uma MAS no contexto de sJIA. O caso servirá de ponto de partida para discussão da abordagem diagnóstica desta entidade clínica, cujo reconhecimento e tratamento precoces são da maior importância para evitar a morbilidade e mortalidade a ela associadas.

## CASO CLÍNICO

Artur, 16 anos, previamente saudável, sem medicação habitual e sem história de internamentos ou cirurgias anteriores, com imunizações atualizadas de acordo com o Programa Nacional de Vacinação (PNV) e sem história de alergias medicamentosas.

Foi admitido no Serviço de Urgência Pediátrica (SUPed) do Hospital de Santa Maria por quadro com cerca de 1 mês de evolução de febre de predomínio vespertino, tosse produtiva e rinorreia anterior.

Já tinha por duas vezes recorrido ao médico assistente que prescrevera terapêutica antibiótica (Tabela 7). Inicialmente, tomou amoxicilina de 12 em 12h, sem melhoria pelo que efetuou radiografia de tórax que revelou um padrão intersticial difuso. Toma então azitromicina durante 5 dias. Por manter o quadro de febre e tosse produtiva, foi medicado com amoxicilina/ácido clavulânico de 8 em 8h. Recorreu ao SUPed no dia 22 de fevereiro de 2016 por não apresentar melhoria. Negava qualquer outra sintomatologia, nomeadamente gastrointestinal, urinária, osteoarticular, ocular ou exantemática.

À admissão encontrava-se queixoso, febril, com ar doente, sem sinais de desidratação ou de dificuldade respiratória, murmúrio vesicular mantido e simétrico, sem ruídos adventícios e sem adenopatias palpáveis. Sem outras alterações ao exame objetivo.

Analiticamente (Tabela 8A) apresentava: anemia (hemoglobina (Hb) 12,1 g/dL) normocítica, normocrômica; leucocitose de 32920/mm<sup>3</sup>, com 91,6% neutrófilos; plaquetas 372 000/mm<sup>3</sup>; VS de 120 mm/h; PCR de 17,9 mg/dL; creatinina plasmática (Cr) de 0,7 mg/dL; Sódio (Na<sup>+</sup>) de 132 mmol/L, Potássio (K<sup>+</sup>) de 4,3 mmol/L; alanina-aminotransferase (ALT) de 14 UI/L; aspartato-aminotransferase (AST) de 29 UI/L.

A radiografia de tórax realizada no SUPed revelava reforço intersticial peri-hilar, sem outras alterações relevantes.

Foi internado na unidade de Infeciologia Pediátrica do HSM para investigação etiológica de febre prolongada e com suspeita clínica de Tuberculose Pulmonar.

Durante a primeira semana de internamento, manteve o padrão de febre vespertina (temperatura máxima de 41°C) e tosse produtiva, adenopatias cervicais bilaterais infracentimétricas, com episódios ocasionais *de novo* de dor na transição dorsolombar esquerda com irradiação à região inguinal e face interna da coxa homolateral. Realizou

prova da tuberculina e IGRA (*interferon gamma release assay*), com resultados negativos e ainda exame micobacteriológico que foi negativo em 3 amostras de expetoração.

Iniciou, no primeiro dia de internamento, terapêutica com ceftriaxona e, no segundo dia de internamento, vancomicina (Tabela 7).

Ao quarto dia de internamento, foi colocada a hipótese de doença linfoproliferativa tendo sido feito um estudo de populações linfocitárias que não revelou alterações e uma ecografia abdominal na qual foi detetada uma esplenomegalia homogénea (baço com diâmetro bipolar de 15 cm) e pequeno derrame pleural à esquerda, sem outras alterações relevantes.

Laboratorialmente (Tabela 8A), mantinha anemia sobreponível, leucocitose com cinética descendente, tendo normalizado ao sétimo dia, plaquetas em subida, VS sobreponível e PCR em decrescendo. As hemoculturas e a serologia de VIH 1 e 2 foram negativas.

Não houve resposta à terapêutica e o doente desenvolveu exantema maculopapular da face e membros superiores que foi associado à toma de vancomicina (surgiu uma primeira vez no 3º dia de terapêutica, sendo retomada a infusão após a toma de clemastina, e novamente uma reação mais exuberante e mais pruriginosa ao 7º dia, mesmo com administração prévia de clemastina), pelo que ambas as terapêuticas foram descontinuadas. Cumpriu 8 dias de ceftriaxona e 7 de vancomicina.

No contexto da dor dorsolombar realizou TC da coluna lombar e ecodoppler dos membros inferiores, ambos sem alterações.

No 7º dia de internamento, apresentou um quadro de hipotensão, com queixas de cefaleia, parestesias e tonturas, que foi associada ao paracetamol endovenoso que se encontrava a realizar como antipirético. Este episódio motivou a realização de bólus de soro fisiológico e a redução da dose de paracetamol para 500 mg oral em SOS.

Na segunda semana de internamento, manteve padrão de febre vespertina, com dois episódios de vômito em pico febril e queixas de dor dorsolombar esquerda com irradiação à face interna da coxa.

Ao décimo dia de internamento, após suspender ceftriaxona, foi feita escalada antibiótica para meropenem e doxiciclina, que suspendeu após cumprir 4 dias de terapêutica por suspeita de toxidermia (agravamento do exantema).

Por manutenção da suspeita de etiologia infecciosa realizou nova investigação etiológica: novas hemoculturas negativas, esfregaço de sangue periférico sem alterações, serologias de *Ehrlichia*, *Febre Q*, *Brucella*, *Bartonella* e *Leishmania* negativas bem como antígeno urinário de *Legionella* negativo e carga viral de EBV indetetável, com EBNA positivo. É colocada ainda a hipótese de endocardite tendo realizado ecocardiograma sem alterações. Realizou radiografia da coxa esquerda que não apresentava alterações.

Verificou-se agravamento do estado clínico com hipotensão e bradicardia. Laboratorialmente (Tabela 8A), mantinha anemia, sem leucocitose mas com neutrofilia, plaquetas em decrescendo, apresentando trombocitopenia ( $129\ 000/\text{mm}^3$ ) ao décimo segundo dia de internamento. Verifica-se ainda queda da VS (de 115mm/h no quinto dia de internamento para 47mm/h no décimo primeiro), hipertrigliceridemia (281 mg/dL), hipofibrinogénia (189 mg/dL) aumento progressivo da LDH com 643 ao décimo segundo dia, e da ferritina com 24 735 ng/mL.

A partir do décimo terceiro dia de internamento apresentava dificuldade respiratória e cansaço fácil, com necessidade de oxigenoterapia a 1L/min.

É colocada então a hipótese de síndrome hemofagocítica por cumprir critérios: febre, citopenia, esplenomegália, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia. Realizou punção medular aspirativa e biópsia óssea onde não foram encontradas alterações. Foram ainda pedidas análises laboratoriais (Tabela 8A) com os seguintes resultados, no décimo quarto dia de internamento: Hb 10,2 g/dL; Leucócitos  $10910/\text{mm}^3$  72% neutrófilos; plaquetas  $114000/\text{mm}^3$ ; VS 12mm/h; PT 19,3 segundos; aPTT 32 segundos; PCR 2,89 mg/dL; procalcitonina 3,61 mg/dL; glucose 76 mg/dL; ALT 54 UI/L; gama-glutamil transferase (GGT) 261 UI/L; bilirrubina total 0,27 mg/dL; bilirrubina direta 0,16 mg/dL; ferritina 27712 ng/mL; proteínas totais 4,8 mg/dL, albumina 2,3 mg/dL, LDH 656 UI/L; triglicéridos 257 mg/dL; CD25 22733 UI/mL.

Face à suspeita clínica de MAS, inicia terapêutica com dexametasona e são administradas duas tomas de imunoglobulina endovenosa em dose imunomoduladora no décimo quarto e décimo quinto dias de internamento, com boa resposta a nível clínico e analítico (Tabela 8B).

Após início de terapêutica dirigida à MAS, há remissão do quadro febril, com apirexia que se mantém até ao final do internamento. Do estudo de autoimunidade realizado destacam-se ANA e FR negativos.

Tem alta melhorado ao vigésimo segundo dia de internamento. Mantém corticoterapia em ambulatório, com redução progressiva da dose, e, após a alta, apresenta ainda dois episódios de febre (temperatura 39°C), acompanhada de artralguas e mialgias bem como exantema evanescente típico de sJIA e um episódio de artrite do joelho direito. Nos períodos intercrises encontra-se completamente assintomático além de cefaleias que cedem ao ibuprofeno. Nega aftose oral ou genital, alterações cutâneas, queixas gastrointestinais, genitourinárias ou respiratórias.

Por suspeita de sJIA corticodependente, inicia terapêutica biológica com tocilizumab, sem novos episódios desde então.

<b>Tabela 7: Terapêuticas realizadas</b>		
Fármaco	Posologia	Duração da terapêutica
Amoxicilina	12/12h, oral	Desconhecida
Azitromicina	Desconhecida, oral	5 dias
Amoxicilina + Clavulanato	8/8h, oral	Desconhecida
Ceftriaxona	2g, 12/12h, ev	7 dias
Iniciou em D1 de internamento		
Vancomicina	500mg, 6/6h, ev	7 dias
Iniciou em D2 de internamento. Suspendeu terapêutica por dois episódios de exantema maculopapular generalizado não pruriginoso com edema da face e dos membros associado à toma deste antibiótico		
Meropenem	60 mg/kg/dia, 8/8h, ev	4 dias
Iniciou em D10 de internamento. Suspendeu por suspeita de toxidermia com exacerbação do exantema associado à vancomicina, com extensão do mesmo aos membros inferiores e prurido intenso.		
Doxiciclina	200mg 1 toma única + 200 mg 8/8h	5 dias
Iniciou em D11 de internamento.		
Dexametasona	10 mg/m <sup>2</sup>	
Iniciou em D12 de internamento, para terapêutica de MAS		
Imunoglobulina	1mg/kg, ev	2 dias
Iniciou em D14 de internamento, por resposta incompleta a corticoterapia		

Tabela 8A: Evolução Laboratorial ao longo do internamento (até D14)								
Parâmetros	SU	D2	D5	D7	D9	D11	D12	D14
Hemoglobina, g/dL	12,1	10	10,1	10,5	10,2	10	9,6	10,2
Leucócitos/mm <sup>3</sup>	32920	25690	13600	7350	8240	6290	5800	10910
Neutrófilos, %	91,6	89,7	78	83,3	93	82,8	71,2	72,4
Linfócitos, %		7,4	14	10,8	6	13,7	24	22,9
Eosinófilos, %		0,3	1	1	0	1,8	1,7	0,8
Plaquetas x10 <sup>9</sup> /L	372	333	411	421	276	161	129	114
VS, mm/h	120		115		91	47		12
PCR, mg/dL	17,9	15,2	14,6	8,96	9,61	13,9	9,24	2,89
Ureia, mg/dL		25	20	26	27	34	22	36
Creatinina, mg/dL	0,7	0,62	0,32	0,46	0,69	0,87	0,66	0,64
Sódio, mmol/L	132	136	142	139	138	141	139	138
Potássio, mmol/L	4,3	3,8	4,1	4	3,5	3,7	4	3,6
Cloreto, mmol/L			101	99		107	105	104
Proteínas totais, g/dL			6,3		6	4,9	4,7	4,8
Albumina, g/dL						2,6	2,4	2,3
Eletroforese proteínas								
Albumina			40,7					
Alfa1			9,5					
Alfa2			19,6					
Beta1			5,9					
Beta2			8,1					
Gama			16,2					
Ácido úrico, mg/dL			2,9	3,2	3,9		3,1	3,2
Ferritina, ng/mL		2712		2409	6877		24735	27712
Triglicéridos, mg/dL		77	89		141		281	257
Bilirrubina total, mg/dL						0,22	0,27	0,27
ALT, UI/L	14		14	20	21	32	34	54
AST, UI/L	29		15	22	37	83	96	
GGT, UI/L			19		39	258	278	261
LDH, UI/L			193	193	261	517	643	656
CK, UI/L			21					24
Fibrinogénio, mg/dL		702	624	464	370		189	
D-dímeros		2,74			7,25			5,67
PT		22,1/ 11,6		17,4/ 11,6	19,3/ 11,6		16,7/ 11,6	19,3/ 11,6
aPTT		27,3/ 29	29,7/ 29	30,2/ 29	31,9/ 29		40,5/ 29	32/ 29
INR		1,89	1,49	1,49	1,66		1,43	1,66

Tabela 8B: Evolução Laboratorial ao longo do internamento (D16 a D21)			
Parâmetros	D16	D18	D21
Hemoglobina, g/dL	10,1	10,1	10,2
Leucócitos/mm <sup>3</sup>	11650	20170	15710
Neutrófilos, %	51,8	82,2	74,4
Linfócitos, %	38,8	13,2	18,5
Plaquetas x10 <sup>9</sup> /L	166	252	255
VS, mm/h	69	58	

PCR, mg/dL	2,36	1,16	3,19
Ureia, mg/dL	34	36	59
Creatinina, mg/dL	0,66	0,52	0,58
Sódio, mmol/L	133	134	132
Potássio, mmol/L	5,5	4,3	3,7
Cloreto, mmol/L	98	99	94
Albumina, g/L		3,0	3,3
Ácido úrico, mg/dL	3,3	2,9	
Ferritina, ng/mL	25093	12453	10948
Triglicéridos, mg/dL	351	318	293
Bilirrubina total, mg/dL			0,39
ALT, UI/L	51	92	93
AST, UI/L	78	65	50
GGT, UI/L		192	192
LDH, UI/L	779	321	262
CK, UI/L			15
D-dímeros			2,04
PT	14,6	13,1	
aPTT	28,6	26,4	

## DISCUSSÃO

Neste caso clínico foram equacionados 3 principais diagnósticos diferenciais: infecção, síndrome linfoproliferativa e síndrome hemofagocítica secundária, nomeadamente MAS, no contexto de sJIA não tratada.

A infecção ou a sépsis são dos principais diagnósticos diferenciais desta síndrome, por partilhar com ela muitas características clínicas e laboratoriais. Por outro lado, constitui também um importante diagnóstico a excluir face a uma clínica de agudização de sJIA.

A febre tipicamente elevada motiva muitas vezes uma extensa pesquisa de uma causa infecciosa que explique o quadro clínico. Tanto a sépsis como as síndromes hemofagocíticas podem levar a um quadro de coagulação intravascular disseminada e a uma resposta imune hiperativa com grande produção de citocinas. A própria MAS, na sua patogénese, pode requerer um *trigger* infeccioso que leve à propagação descontrolada da resposta inflamatória, podendo, por esta razão, os doentes apresentar-se inicialmente com uma infecção que evolui para o quadro clínico-laboratorial de HLH/MAS. Para além disso, existem formas de HLH secundárias a infecção, sem doença inflamatória de base – é o caso da HLH secundária a infecção pelo EBV (o doente deste caso clínico apresentava carga viral de EBV indetetável, pelo que esta etiologia se excluiu) ou a leishmaniose.

Embora não existam testes laboratoriais que façam uma distinção clara entre infecção e síndrome hemofagocítica, geralmente a elevação exagerada e desproporcional da ferritina e os níveis elevados de LDH podem ser úteis no diagnóstico diferencial. De facto, num estudo realizado com 19 crianças, estas duas alterações mostraram-se altamente preditivas de um subsequente diagnóstico de HLH<sup>(51)</sup>. Numa infecção, a elevação dos níveis de ferritina (é um reagente de fase aguda), tende a ser modesta, enquanto que nas síndromes hemofagocíticas há habitualmente um aumento dramático.

Neste caso, temos um adolescente que se apresenta com um quadro febril arrastado, com sintomatologia respiratória, nomeadamente tosse produtiva e rinorreia anterior, bem como uma radiografia de tórax sugestiva de infecção respiratória (padrão intersticial).

Pelo predomínio vespertino dos picos febris e pela natureza arrastada do quadro e a ausência de resposta às terapêuticas antibióticas instituídas, a primeira hipótese diagnóstica colocada foi a tuberculose pulmonar. Contudo, não havia contexto epidemiológico compatível e a pesquisa de micobactérias foi negativa em três amostras de expectoração. Embora a tuberculose numa criança se descreva como paucibacilar,

sendo muitas vezes negativo o exame microbiológico da expetoração, neste caso, o doente tem já 16 anos, o que aproxima a expressão da doença à do adulto. Adicionalmente, o teste da tuberculina e o IGRA foram negativos. Excluiu-se assim este diagnóstico.

Outras infeções que foram equacionadas foram febre Q, brucelose, doença da arranhadela do gato, leishmaniose, ehrlichiose e ainda infeção a *Legionella*.

Todas estas infeções têm pontos em comum com o caso clínico descrito, principalmente por se poderem manifestar por quadros de febre prolongada e, algumas, por terem manifestações respiratórias e/ou hematológicas e esplenomegalia. No entanto, são infeções que se relacionam com um contexto epidemiológico específico e, embora seja relevante excluí-las, não existia, neste caso, um contexto epidemiológico compatível.

Uma outra hipótese diagnóstica colocada foi a de doença linfoproliferativa.

Neste contexto, a síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS) é uma hipótese que poderia explicar o quadro. Esta é uma síndrome hereditária caracterizada por sobrevivência anormal e proliferação de uma população de linfócitos autorreativos causada por falência dos mecanismos apoptóticos necessários à manutenção da homeostasia dos linfócitos<sup>(53)(52)(53)</sup>. Estes defeitos apoptóticos levam às manifestações da doença: por um lado, linfoproliferação que se faz acompanhar de linfadenopatia indolor, hepatomegalia ou esplenomegalia<sup>(54)</sup>; por outro, autoimunidade com citopénias imunomediadas, nomeadamente anemia hemolítica autoimune (com teste de Coombs positivo) e trombocitopenia autoimune<sup>(55)</sup>.

Em termos laboratoriais, a característica mais significativa é uma elevação de células T CD3<sup>+</sup> com recetor de células T (TCR)  $\alpha\beta^+$ /CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup> no sangue periférico e tecidos linfoides. Esta condição é um dos critérios obrigatórios para o diagnóstico de ALPS, juntamente com linfadenopatia e/ou esplenomegalia crónica (>6 meses), de causa não neoplásica nem infecciosa<sup>(56)(53)(57)</sup>.

No contexto do caso clínico apresentado, embora existissem algumas características clínicas (a presença de linfadenopatias cervicais indolores e esplenomegalia) e laboratoriais (anemia normocítica normocrómica e, mais tarde, trombocitopenia que poderiam ser de etiologia autoimune) compatíveis com um quadro de ALPS, os sintomas constitucionais vulgarmente designados por sintomas B (febre, sudorese noturna e perda de peso) não são comuns na ALPS, pelo que este diagnóstico não explicaria o quadro

febril prolongado. Para além disso, tal como mencionado, foi realizado um estudo das populações linfocitárias que foi normal, pelo que não se considerou este diagnóstico.

### **Artrite idiopática juvenil sistémica inaugural**

Ainda antes de se considerar a MAS, há que discutir a possibilidade de sJIA inaugural com MAS superimposta, que se veio a confirmar mais tarde em consulta.

Já durante o internamento, existiam vários pontos a favor deste diagnóstico, principalmente na fase inicial do mesmo, quando ainda não se tinham verificado as alterações laboratoriais que levantaram a suspeita de MAS.

Apesar de o doente não apresentar sintomatologia de artrite, tinha uma dor localizada à região lombar e coxa esquerda que poderia ser interpretada como uma artralgia. Tal como mencionado anteriormente, na sJIA a artrite pode aparecer apenas semanas, meses ou, raramente, anos após uma manifestação inicial<sup>(13)</sup> e o doente veio a desenvolver uma artrite do joelho nos meses subsequentes ao internamento.

De facto, o doente apresentava um quadro de febre de predomínio vespertino com mais de 2 semanas de evolução, esplenomegalia e um pequeno derrame pleural que poderia ser interpretado como uma manifestação de serosite da sJIA. Adicionalmente, as seguintes alterações laboratoriais são compatíveis com um quadro de sJIA: anemia, em contexto de resposta de fase aguda, leucocitose com neutrofilia marcadas, VS e PCR elevadas, elevação da ferritina e dos D-dímeros e ainda ANA e FR negativos.

Assim, apesar da ausência de artrite manifesta e do exantema evanescente típico que acompanha os picos febris, este pode ter-se tratado de um quadro inaugural de sJIA na sequência da infeção respiratória inicial, com consequente complicação com MAS.

Estão descritos casos de exacerbações e manifestações inaugurais de AIJ despoletadas por infeções causadas por múltiplos microrganismos, entre eles *Chlamydia/Chlamydophila*, *Mycoplasma*, Vírus da Rubéola, Parvovirus B19, VHB e EBV<sup>(58)</sup>.

Neste caso, as alterações radiológicas de infiltrado intersticial difuso ou reforço hilar são mais compatíveis com uma etiologia viral ou por agentes bacterianos atípicos. Tal como já foi referido, o doente apresentava uma leucocitose extremamente elevada com neutrofilia, que, podendo ser mais indicativa de uma infeção bacteriana, também poderia ser atribuível à inflamação decorrente do quadro de sJIA. Como tal, embora não tenha

haver identificação de agente, não se pode excluir a etiologia bacteriana. O doente realizou várias terapêuticas antibióticas e poderá ter havido remissão da infecção respiratória (a partir do 3º dia internamento não há relatos de queixas respiratórias, à exceção das queixas mais tardias relacionadas com a deterioração do estado clínico do doente) em resposta à antibioterapia, que passou despercebida pela concomitância do quadro de agudização de sJIA e MAS sobreposto.

### **Linfocitose hemofagocítica/ síndrome de ativação macrofágica**

Finalmente, foi colocada a hipótese de síndrome hemofagocítica, que foi equacionada, porque, ao longo do internamento, se foi verificando uma deterioração do estado clínico, com queda das contagens celulares e do fibrinogénio e aumento da ferritina.

Nesta altura, após cerca de mês e meio de progressão do quadro, verificou-se o declínio da contagem de leucócitos, plaquetas e hemoglobina. No entanto, nunca se atingiram valores de hemoglobina inferiores a 9 g/dL, contagem de plaquetas inferiores a  $100 \times 10^9/L$  ou contagem absoluta de neutrófilos inferior a  $1.0 \times 10^9/L$ , que constituem os critérios definidores das citopenias na classificação HLH-2004<sup>(33)</sup>. Atingiram-se efetivamente valores inferiores aos considerados normais, nomeadamente uma hemoglobina que se manteve sempre abaixo dos 10,5 g/dL desde o segundo dia de internamento e uma contagem de plaquetas descendente que no décimo segundo dia de internamento atingiu o valor de  $129 \times 10^9/L$  e desceu ainda para  $114 \times 10^9/L$  no décimo quarto dia, antes do início da terapêutica com imunoglobulina.

Estes dados apoiam o facto de não ser adequado usar os critérios da HLH para o diagnóstico da MAS, o que pode atrasar ou deixar escapar um diagnóstico que carece de atuação urgente.

Por outro lado, no que diz respeito à hipertrigliceridémia, o doente cumpria os critérios da HLH-2004, com triglicéridos de 281 mg/dL no décimo segundo dia de internamento. Relativamente ao fibrinogénio, o valor mais baixo registado foi 189 mg/dL, ao décimo segundo dia, não se sabendo se chegou a ser inferior a 150 mg/dL, o valor necessário para cumprir os critérios de HLH.

A ausência de (ou incapacidade de demonstrar) hemofagocitose na medula óssea não exclui o diagnóstico, pelo que este resultado não é incompatível com MAS.

A ferritina ultrapassava em muito o *cutoff* definido (>500 ng/mL), apresentando inicialmente valores superiores a 2000 ng/mL e, mais tarde na progressão do quadro, a partir do 12º dia de internamento, valores na ordem dos 20 000 ng/mL. Esta diferença considerável relativamente ao *cutoff* comprova mais uma vez a inadequação dos critérios HLH-2004 no diagnóstico de MAS, bem como na sua distinção de agudização de sJIA.

Neste contexto, vale a pena salientar a importância da cinética crescente da ferritina. Um estudo realizado em 2008 destacou a importância dos valores elevados de ferritina no diagnóstico de HLH (primária ou secundária), mesmo na ausência das outras variáveis que constituem os critérios HLH-2004. Neste estudo, verificou-se que embora um valor máximo de ferritina superior a 500 ng/mL tivesse uma sensibilidade de 100%, não tinha uma boa especificidade, com uma elevada taxa de falsos positivos. Por outro lado, uma ferritina máxima superior a 10 000 ng/mL demonstrou uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 96%. Para além disso, a taxa de elevação da ferritina também se mostrou significativa em doentes com HLH, com 1174 ng/mL/dia a constituir a mediana na amostra de doentes estudada<sup>(59)</sup>.

Neste caso clínico, o pico de ferritina correspondeu a um valor de 27712 ng/mL, o que ultrapassa largamente os 10 000 ng/mL do estudo mencionado. Para além disso, nos primeiros dias de internamento, a ferritina manteve-se relativamente estável. No entanto, entre o 7º e o 9º dias de internamento, verificou-se um aumento de 4468 ng/mL, o que corresponde a uma taxa de elevação de 2234 ng/mL/dia. Entre o 9º e o 12º dia o aumento foi de 17 858 ng/ml, ou seja 5952,7 ng/mL/dia. Embora no 9º dia de internamento a ferritina ainda não tivesse atingido o seu pico, nem valores superiores a 10 000 ng/mL, o aumento repentino poderia levantar a suspeição de um desenvolvimento de HLH/MAS.

O papel da ferritina tem vindo a ser estudado a fundo, acreditando-se que os valores elevadíssimos da mesma na MAS não são apenas um produto da resposta inflamatória exuberante, enquanto marcador de fase aguda, mas sim uma componente importante na patogénese da própria patologia<sup>(60)</sup>. Há, inclusivamente, trabalhos em que foi estabelecida uma relação entre os níveis de ferritina e a gravidade da doença subjacente<sup>(61)</sup> bem como a mortalidade em crianças gravemente doentes<sup>(62)</sup>. Foi colocada a hipótese da hiperferritinemia estar envolvida num mecanismo em *loop*, no qual as propriedades inflamatórias da ferritina são exacerbadas, levando a uma expressão extrema de outros mediadores inflamatórios que são característicos da tempestade de citocinas<sup>(60)</sup>.

Muito ainda está por esclarecer em relação ao papel da ferritina na HLH/MAS. No entanto, cada vez mais se lhe atribui um papel central na fisiopatologia destas entidades, pelo que deve ser dedicada particular atenção às suas variações, principalmente em doentes com quadros febris prolongados de origem indeterminada.

Foi ainda feita uma pesquisa de CD25 com um resultado de 22733 UI/mL, um valor muito superior ao *cutoff* definido de 2400 UI/mL.

Portanto, o doente cumpria de facto os 5 em 8 critérios da HLH-2004 necessários ao diagnóstico. No entanto, várias alterações típicas não se verificaram, nomeadamente as citopenias ou a hipofibrinogenemia, que não se encontraram abaixo do nível necessário para cumprir os respetivos critérios.

Aplicando os critérios de 2016 (Tabela 3) e assumindo a suspeita de uma sJIA (correspondente ao primeiro critério), verificamos que o doente cumpre 3 dos restantes critérios (Ferritina >684 ng/mL, Plaquetas  $\leq 181 \times 10^9/L$  e AST >48 UI/L) apenas no 11º dia de internamento e todos os critérios no 12º dia. Assim, mais uma vez, o diagnóstico não teria sido antecipado de forma significativa através da utilização destes critérios.

O facto destas alterações não se encontrarem presentes desde uma fase inicial foi um fator que contribuiu para o atraso do diagnóstico. De facto, tendo em conta os resultados de análises de dias anteriores ao 12º dia de internamento, embora alguns parâmetros se encontrem em falta, nunca se cumpriram quaisquer critérios laboratoriais. Todavia, é importante notar que embora estes parâmetros não tenham atingido o valor de *cutoff*, encontravam-se nitidamente em queda. As plaquetas em decrescendo, num contexto de suspeita de infeção, devem constituir um sinal de alarme, uma vez que estas, sendo um reagente de fase aguda, tipicamente não apresentam uma cinética decrescente numa situação infecciosa e/ou inflamatória que permaneça ativa, como no caso clínico. Também o fibrinogénio, que inicialmente se encontrava a 702 mg/dL, foi decaindo até atingir 189 mg/dL. Para além disso, verificou-se uma queda abrupta da VS (típica da MAS) que, no início do internamento, apresentava um valor de 120 mm/h e foi decrescendo progressivamente até atingir um mínimo de 12 mm/h no 14º dia.

Assim, embora não se cumprissem os critérios de HLH/MAS desde fases iniciais ou, pelo menos, antes do 12º dia de internamento, houve algumas alterações que poderiam ter levantado a suspeita de uma HLH/MAS mais precocemente.

O diagnóstico precoce desta entidade é da maior importância devido à potencialidade de progressão do quadro para a falência multissistémica. Efetivamente, poucos dias antes do diagnóstico de HLH/MAS, verificou-se uma deterioração da condição clínica do doente, com agravamento progressivo de hipotensão, dispneia com necessidade de oxigenoterapia, bem como alteração dos parâmetros hepáticos, com citólise, colestase e hipoalbuminémia. Seria previsível que, se não tivesse sido feito o diagnóstico, a progressão do quadro evoluísse para a necessidade de suporte orgânico, como por exemplo utilização de dispositivos de ventilação ou medidas farmacológicas para manutenção de estabilidade hemodinâmica. São vários os casos reportados de falência multissistémica no contexto de MAS<sup>(1)(63)</sup>, incluindo na apresentação inicial da mesma<sup>(64)</sup>.

Uma vez feito o diagnóstico de síndrome hemofagocítica, o passo seguinte prende-se com a investigação etiológica.

Face a suspeita de sJIA inaugural, a hipótese desta se tornar uma HLH primária torna-se menos provável.

De facto, aplicando o Score MH (Tabela 9), no 12º dia de internamento o doente pontuava um total de 12 pontos, que, sendo inferior a 60, aponta para MAS.

Tabela 9: <b>Score MH</b> <sup>(37)</sup> no caso clínico		
Variáveis	Caso clínico em D12	Pontos
Idade na apresentação, anos	16	0 (>1,6)
Contagem de neutrófilos, x10 <sup>9</sup> /L	71,2% x 5,8 = 4,12	0 (> 1,4)
Fibrinogénio, mg/dL	189	0 (>131)
Esplenomegália	sim	12 (sim)
Contagem de plaquetas x10 <sup>9</sup> /L	129	0 (> 78)
Hemoglobina, g/dL	9,6	0 (> 8,3)

Relativamente ao fator desencadeante, tal como descrito anteriormente, a MAS pode acompanhar agudizações da doença, surgindo nestes casos sem outro *trigger* evidente. Neste caso clínico o quadro respiratório poderia constituir o evento infeccioso responsável por despoletar não só uma primeira manifestação de sJIA, como também, concomitantemente, propiciar a resposta imunitária exagerada que constitui a MAS. De facto, mesmo não tendo sido identificado um agente, embora a etiologia viral seja mais

frequentemente implicada na patogénese da MAS, qualquer infeção pode ser responsável pela sua indução.

Embora estejam descritos casos de MAS despoletada pela terapêutica da sJIA, neste caso ainda não tinha sido iniciada terapêutica específica para esta entidade, pelo que essa hipótese não se coloca.

### Hipersensibilidade à vancomicina como fator desencadeante de MAS

Neste caso em particular, a reação de hipersensibilidade à vancomicina surge como um dado importante. A forma mais comum de apresentação da hipersensibilidade à vancomicina é a *Red Man Syndrome* (RMS) que se manifesta com eritema e prurido, afetando mais frequentemente a metade superior do corpo (cabeça e pescoço principalmente) do que a metade inferior. Ocasionalmente, faz-se também acompanhar de hipotensão, febre e mesmo dor torácica e dispneia<sup>(65)</sup>. Por outro lado, a reação anafilática mediada pela imunoglobulina E (IgE) pode apresentar-se de forma semelhante a uma RMS grave, sendo da maior importância fazer a distinção entre estas duas entidades. Geralmente, a RMS desenvolve-se logo após a primeira infusão rápida de vancomicina<sup>(66)</sup>, enquanto a anafilaxia exige uma sensibilização por exposição prévia em terapêuticas anteriores e é independente da velocidade da perfusão. No entanto, existem casos descritos de RMS tardia a ocorrer em doentes que se encontraram sob terapêutica com vancomicina durante mais de 7 dias, sem incidentes anteriores<sup>(65)(67)</sup>. Neste caso clínico, a reação adversa desenvolveu-se após o 3º dia de terapêutica com vancomicina, mas a apresentação com exantema (inicialmente não pruriginoso e, numa segunda reação, pruriginoso) com edema da face, pescoço, tórax e membros superiores é mais consistente com a RMS do que com o quadro mais exuberante da anafilaxia (urticária generalizada, angioedema, taquicardia, náuseas e/ou vômitos, hipotensão ou mesmo broncospasmo).

Acredita-se que a RMS seja causada por uma ativação direta dos mastócitos pela vancomicina, com libertação de mediadores vasoativos como a histamina<sup>(68)</sup>. De facto, em vários trabalhos, os níveis séricos de histamina foram relacionados com a gravidade da RMS<sup>(66)(69)</sup>. Também em vários estudos os anti-histamínicos conferiram um efeito protetor quando administrados previamente à toma de vancomicina, e um efeito de alívio quando administrados após a mesma<sup>(65)(70)</sup>. No entanto, noutros estudos não foi encontrada esta relação, pelo que podem existir outros mediadores envolvidos<sup>(71)</sup>.

Em 2007 foram reportados 4 casos clínicos de crianças com idades compreendidas entre os 7 e os 13 anos, com diagnósticos prévios de sJIA, em que a administração de vancomicina com consequente RMS parece ter despoletado o desenvolvimento de MAS<sup>(72)</sup>. Nestes casos, os doentes apresentavam-se com quadros infecciosos e, após a introdução de vancomicina e a ocorrência de RMS, verificou-se um desenvolvimento de citopenias e coagulopatia, com a identificação de hemofagocitose na medula óssea<sup>(72)</sup>.

Num outro trabalho de 2002, são reportados 2 casos, desta vez em doentes adultos, em que a instituição de terapêutica antibiótica (num caso, vancomicina, no outro, trimetropim-sulfametoxazol) se complicou de hemofagocitose, estabelecendo também uma potencial relação na patogénese das duas entidades. Este estudo refere que a hemofagocitose se poderá dever a uma síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS) despoletada pela hipersensibilidade farmacológica, com consequente ativação de macrófagos e produção de citocinas inflamatórias<sup>(29)</sup>.

De facto, são vários os estudos que identificam reações adversas a fármacos como causa de HLH, mesmos sem uma doença autoimune ou autoinflamatória subjacente<sup>(73)(74)</sup>. Neste contexto, a HLH secundária também poderá não cumprir os critérios definidos para a HLH familiar, uma vez que a toma de antibióticos se deve a uma situação infecciosa que também aumenta os parâmetros inflamatórios.

Neste caso clínico, a primeira reação à vancomicina verificou-se no 4º dia de internamento e uma segunda reação, mais exuberante, com edema marcado da metade superior do corpo e prurido, mesmo após a toma de clemastina, ocorreu no 8º dia de internamento. Esta intercorrência coincide, analiticamente, com uma queda significativa da contagem de plaquetas de  $421 \times 10^9/L$  para  $276 \times 10^9/L$ , bem como o aumento já descrito dos níveis de ferritina de 2409 ng/mL para 6877 ng/mL, entre o 7º e o 9º dia de internamento. Outros parâmetros laboratoriais relevantes sofreram também alterações, nomeadamente, uma diminuição do fibrinogénio de 464 para 370 mg/dL e um aumento dos triglicéridos de 89 mg/dL no 5º dia de internamento para 141 mg/dL no 9º dia. Os D-dímeros, que se apresentavam alterados desde a admissão (2,74 no 2º dia de internamento) atingiram o seu pico no 9º dia de internamento, com um valor de 7,25. No entanto, estas alterações não foram suficientemente significativas para que possa ser estabelecida uma relação com a reação à vancomicina.

Mesmo assim, a queda pronunciada na contagem de plaquetas e o aumento repentino da ferritina podem traduzir uma indução de HLH/MAS por esta intercorrência, ou, mesmo

que este não tenha sido o principal *trigger*, pode ter contribuído para a manifestação clínica e laboratorial do mesmo, juntamente com a infecção respiratória e o *flare* de sJIA.

Outra entidade clínica que se deve a uma reação de hipersensibilidade a um fármaco é a síndrome de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). Esta consiste numa reação cutânea e sistêmica que complica principalmente terapêuticas com anticonvulsivantes. No entanto, outros fármacos também a podem despoletar, nomeadamente antibióticos (entre os quais se inclui a vancomicina). Clinicamente, caracteriza-se por febre, exantema, eosinofilia, linfocitose atípica, linfadenopatia e hepatite. Pode haver também envolvimento de outros órgãos, com cardite, pneumonite ou nefrite. O exantema pode iniciar-se na metade superior do corpo e posteriormente estender-se aos membros inferiores e fazer-se acompanhar de edema principalmente da face<sup>(75)</sup>.

Tal como a RMS, também foram reportados alguns casos de DRESS a desencadear síndrome hemofagocítica<sup>(28)(76)</sup>, embora seja uma relação raramente observada. Por outro lado, a síndrome DRESS constitui um importante diagnóstico diferencial de HLH/MAS, pela febre, linfadenopatia e alteração dos parâmetros de citólise hepática. No entanto, não é comum originar os níveis massivos de ferritina sérica que se verificam nas síndromes hemofagocíticas, nem causa citopénias.

Neste caso clínico, apesar de ter havido uma reação medicamentosa, a sua forma de manifestação aponta mais para a RMS do que para a síndrome DRESS, pelo exantema limitado à metade superior do corpo e pela ausência de eosinofilia ou linfocitose atípica. Embora o doente tivesse febre, esta não surgiu em associação com a administração de fármacos.

Por outro lado, para além da reação à vancomicina, o doente teve ainda outra reação adversa medicamentosa, nomeadamente uma suspeita de toxidermia ao meropenem, com agravamento do exantema associado à vancomicina. Verifica-se, portanto, um padrão de hipersensibilidade a mais do que uma terapêutica realizada.

Assim, uma outra entidade que deve ser considerada é a *Multiple Drug Hypersensitivity* (MDH), uma síndrome causada por estimulação massiva de células T e caracterizada por reações de hipersensibilidade a vários fármacos. A reação inicial a um primeiro agente assemelha-se muitas vezes à síndrome DRESS e as reações subsequentes podem ser semelhantes à primeira ou apresentar outras manifestações<sup>(77)</sup>. Não há casos descritos de

MDH com uma primeira reação sob a forma de RMS, no entanto, é uma entidade que não pode ser excluída neste contexto.

Apesar disto, a reação adversa ao meropenem não parece ter tido relação com o desenvolvimento de MAS, uma vez que apenas ocorreu no 13º dia de internamento, altura em que o quadro já se encontrava estabelecido. No entanto, coincidiu com um agravamento do estado clínico, com aparecimento de dificuldade respiratória e necessidade de oxigenoterapia que se mantiveram até ao início da terapêutica dirigida à MAS. Embora estas alterações possam ser atribuídas à reação de hipersensibilidade ao meropenem, podem também ser interpretadas como o resultado de um novo fator a acelerar a progressão da MAS para falência multissistémica.

A principal implicação a longo prazo das reações medicamentosas como causa de MAS consiste na possibilidade de repetição das mesmas. Nos doentes com história de RMS é recomendada a administração prévia de anti-histamínico e o prolongamento do tempo de perfusão sempre que há necessidade de utilizar vancomicina<sup>(71)</sup> e, naqueles em que se verificou no passado uma reação grave, pode inclusivamente estar indicada a dessensibilização, na eventualidade de não existirem outras opções terapêuticas<sup>(78)</sup>.

Neste caso, temos uma criança que, pela sua sJIA, tem risco de voltar a desenvolver MAS, uma vez que não existem terapêuticas para controlo da doença de base que tenham provado reduzir a incidência desta complicação. Não sendo possível excluir que o episódio prévio de MAS estivesse associado à RMS, a administração de vancomicina deverá ser evitada sempre que possível.

## CONCLUSÃO

A MAS é uma entidade clínica que, não sendo comum, deve ser sempre equacionada quando uma criança se apresenta com um quadro de febre prolongada. É essencial estar atento a padrões de alterações laboratoriais que possam indicar o início e progressão do mesmo num doente com febre, nomeadamente, uma diminuição progressiva das contagens celulares e de hemoglobina ou um aumento rápido e aparentemente injustificado da ferritina.

Ter conhecimento das situações que podem despoletar um quadro de MAS também é fulcral, incluindo eventuais *triggers* infecciosos e reações medicamentosas.

Neste caso clínico, a etiologia da MAS permanece pouco esclarecida: poderá ter sido decorrente de uma intercorrência infecciosa, com conseqüente quadro inaugural de sJIA e MAS subsequente; ou ter sido despoletada, no contexto de uma sJIA exacerbada, pela reação adversa à vancomicina sob a forma de RMS. No segundo caso, há implicações importantes no seguimento, nomeadamente a possibilidade deste doente poder vir a desenvolver novo quadro de MAS se voltar a realizar terapêutica com vancomicina. Assim, conclui-se que a identificação deste tipo de fatores desencadeantes é da maior importância não só no diagnóstico como, mais tarde, no seguimento e prevenção de episódios subsequentes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome : a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001;85:421–6.
2. Lehmborg K, Pink I, Eulenburg C, Beutel K, Maul-pavicic A, Janka G. Differentiating Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis from Other Forms of Hemophagocytic&nbsp;Lymphohistiocytosis. *J Pediatr* [Internet]. 2013;162(6):1245–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.081>
3. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome : early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol Res Rev* [Internet]. 2018;117–28. Available from: <https://www.dovepress.com/>
4. Bracaglia C, Prencipe G, Benedetti F De. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2017;15(5):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0130-4>
5. Ravelli A, Minoia F, Dav S, Horne A, Bovis F, Avcin T, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis A European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology / Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collabo. *Arthritis Rheumatol*. 2016;
6. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Advances in Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Pediatr* [Internet]. 2013;163(5):1253–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.053>
7. Sepulveda FE, De Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:20–6.
8. Stepp SE, Dufourcq-lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin Gene Defects in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Science* (80- ). 1999;286(5446):1957–9.

9. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2016;12(5):259–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.179>
10. Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet*. 2000;25(2):173–6.
11. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, Johnson JA, Kissell D, Meller J, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* [Internet]. 2011;118(22):5794–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21881043>
12. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balk Med J*. 2017;34(February):90–101.
13. Lee JJY, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin NA* [Internet]. 2018;65(4):691–709. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.04.005>
14. Ruscitti P, Rago C, Breda L, Cipriani P, Liakouli V, Berardicurti O, et al. Macrophage activation syndrome in Still's disease: analysis of clinical characteristics and survival in paediatric and adult patients. *Clin Rheumatol*. 2017;September.
15. Ruscitti P, Cipriani P, Benedetto P Di, Liakouli V, Carubbi F, Berardicurti O, et al. Advances in immunopathogenesis of macrophage activation syndrome during rheumatic inflammatory diseases: toward new therapeutic targets? *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;8409(August).
16. Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-manzoni S, et al. Macrophage Activation Syndrome in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus A Multinational Multicenter Study of Thirty-Eight Patients. 2009;60(11):3388–99.
17. Titze U, Janka G, Schneider EM, Prall F, Haffner D, Classen CF. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Kawasaki Disease : Combined Manifestation and Differential Diagnosis. 2009;(May):493–5.

18. Lin C, Yu H, Lee J. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1223–30.
19. James DG, Stone CD, Wang HL, Stenson WF. Reactive Hemophagocytic Syndrome Complicating the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *2006;12(7):573–80*.
20. Strippoli R, Caiello I, Benedetti F De. Reaching the Threshold: A Multilayer Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome. *J Rheumatol*. 2013;40(6):762–7.
21. Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, Husami A, Yang F, Zhang K, et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Overlap Between Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(12):3486–95.
22. Zhang K, Biroshak J, Glass DN, Thompson SD, Finkel T, Passo MH, et al. Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Is Associated With MUNC13-4 Polymorphisms. *Arthritis Rheumatol*. 2008;58(9):2892–6.
23. Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2014;28(2):277–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2014.03.002>
24. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119.
25. Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, Passo MH, Filipovich A. Natural Killer Cell Dysfunction In Patients With Systemic-Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis And Macrophage Activation Syndrome. *J Pediatr*. 2003;142:292–6.
26. Caiello I, Minnone G, Holzinger D, Vogl T, Prencipe G, Manzo A, et al. IL-6 Amplifies TLR Mediated Cytokine and Chemokine Production : Implications for the Pathogenesis of Rheumatic Inflammatory Diseases. *PLoS One*. 2014;9(10):4–13.

27. Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, Mizuta M, Ko G, Saikawa Y, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* [Internet]. 2015;160(2):277–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2015.06.005>
28. Korbi M, Youssef M, Ben Brahim H, Chaabane A, Mohamed M, Akkari H, et al. DRESS à l'allopurinol compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2015;142(12):767–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2015.03.026>
29. Piette JC, Cacoub P. Drug-induced hemophagocytosis. *Am J Med*. 2002;112:592–3.
30. Bode SFN, Lehmborg K, Maul-pavicic A, Vraetz T, Janka G, Stadt U, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(213):1–12.
31. Ho C, Yao X, Tian L, Li F-Y, Podoltsev N, Xu ML. Marrow Assessment for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Demonstrates Poor Correlation With Disease Probability. *Am J Clin Pathol*. 2014;141:62–71.
32. Otrrock ZK, Daver N, Eby CS. Diagnostic Challenges of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2017;17(S1):S105–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2017.02.017>
33. Henter J-I, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124–31.
34. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, et al. An International Consensus Survey of Diagnostic Criteria for Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(4):764–8.
35. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary Diagnostic Guidelines For Macrophage Activation Syndrome

- Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr.* 2005;146:598–604.
36. Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Demirkaya E, Akikusa J, et al. Dissecting the Heterogeneity of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(6):994–1001.
  37. Minoia F, Bovis F, Davì S, Insalaco A, Lehmborg K, Shenoï S, et al. Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome. *J Pediatr.* 2017;August.
  38. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, He X, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390–2.
  39. Blockmans DE, Knockaert DC, Bobbaers HJ. Still's disease can cause neutrophilic meningitis. *Neurology.* 2000;54(5):1203–5.
  40. Avčín T, Silverman ED, Forte V, Schneider R. Nasal septal perforation: A novel clinical manifestation of systemic juvenile idiopathic arthritis/adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2429–31.
  41. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, Lee T, Punaro M, Oliveira S, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):745–52.
  42. Wang Y, Wang Z. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2017;24(1):54–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27755125>
  43. Webb D, Janka G, Ladisch S, Trottestam H, Filipovich AH, Horne A, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood.* 2011;118(17):4577–84.
  44. Seo JJ. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic

- lymphohistiocytosis: Recent advances and controversies. *Blood Res.* 2015;50(3):131–9.
45. Kogawa K, Sato H, Asano T, Ohga S, Kudo K, Morimoto A, et al. Prognostic Factors of Epstein–Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Report of the Japan Histiocytosis Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;(March):1257–62.
  46. Tabata Y, Kawano F, Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, Yakushijin K, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: A report from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(2):103–9.
  47. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, Zeff A, Rabinovich CE, Van Rossum MAJ, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: Report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):545–55.
  48. Horneff G, Flato B, Lovell DJ, Wouters C, Gamir ML, Quartier P, et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2396–406.
  49. De Benedetti F, Merino R, Schneider R, Lovell D, Grom A, Garay SM, et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2385–95.
  50. Shimizu M, Nakagishi Y, Yamasaki Y, Miyoshi M, Takei S, Yachie A, et al. Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: The diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6. *Cytokine.* 2012;58(2):287–94.
  51. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic Syndrome in Children: An Important Diagnostic Consideration in Fever of Unknown Origin. *Clin Infect Dis.* 2003;36(3):306–12.
  52. Bride K, Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. *F1000Research* [Internet]. 2017;6:1–16. Available from: <https://f1000research.com/articles/6-1928/v1>

53. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): Report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010;116(14):e35–40.
54. Werff ten Bosch J. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: Etiology, diagnosis, and management. *Pediatr Drugs*. 2003;5(3):185–93.
55. Deutsch M, Tsopanou E, Dourakis SP. The autoimmune lymphoproliferative syndrome (Canale-Smith) in adulthood. *Clin Rheumatol*. 2004;23(1):43–4.
56. Li P, Huang P, Yang Y, Hao M, Peng H, Li F. Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(1):55–63.
57. Sneller MC, Wang J, Dale JK, Strober W, Middelton LA, Choi Y, et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* [Internet]. 1997;89(4):1341–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028957>
58. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, Polat E, Saribas S, Cakan H, et al. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int*. 2011;31(2):215–20.
59. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly Elevated Ferritin Levels and the Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:1227–1235.
60. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D’Cruz DP, Shoenfeld Y. The Hyperferritinemic Syndrome: Macrophage activation syndrome, Still’s disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013;11(1).
61. Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med*.

- 2009;10(3):387–92.
62. Bennett TD, Hayward KN, Farris RWD, Ringold S, Wallace CA, Brogan T V. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(6):233–6.
  63. Aytaç S, Batu ED, Ünal S, Bilginer Y, Çetin M, Özen MT, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2016;36:1421–9.
  64. López-Sánchez M, Rubio-López I, Obeso-González T, Teja-Barberoa JL, Peiro-Callizob JP, Santidrián-Miguela E. Fracaso multiorgánico como forma de presentación del síndrome de activación macrofágica en la enfermedad de Still infantil. *An Pediatría*. 2010;73(4):194–8.
  65. Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. *Crit Care*. 2003;7(2):119–20.
  66. Wallace MR, Mascola JR, Oldfield EC. Red man syndrome: incidence, etiology and prophylaxis. *J Infect Dis*. 1991;164:1180–5.
  67. NM DK and M. Vancomycin induced Red man syndrome. *Int J Pharmacol Res* [Internet]. 2016;6(4):127–32. Available from: <http://www.ss-journals.com/index.php/ijpr/article/viewFile/1759/1571>
  68. Horinouchi Y, Abe K, Kubo K, Oka M. Mechanisms of vancomycin-induced histamine release from rat peritoneal mast cells. *Agents Actions*. 1993;40:28–36.
  69. Healy DP, Sahai J V., Fuller SH, Polk RE. Vancomycin-induced histamine release and “red man syndrome”: Comparison of 1- and 2-hour infusions. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(4):550–4.
  70. Jan Sahai , Daniel P . Healy , Robert Garris AB and RE. P. Influence of Antihistamine Pretreatment on Vancomycin-Induced Red-Man Syndrome. *J Infect Dis* [Internet]. 1989;160(5):876–81. Available from: <http://www.jstor.org/stable/30122935>
  71. Rybak MJ, O’Sullivan TL, Ruffing MJ, Lamp KC, Warbasse LH, Lamp KC. Prospective Evaluation of Red Man Syndrome in Patients Receiving Vancomycin. *J Infect Dis*. 1993;168(3):773–6.

72. Olgar S, Ertugrul T, Devecioglu O, Nisli K, Omeroglu RE. Does red-man reaction stimulate macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol*. 2007;34(12):2491–4.
73. Shaaban H, Parikh N, Chang N-L, Altheeb Z, Maroules M, Gauchan D. Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis as a complication of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015;5(1):60–1.
74. Sniderman JDS, Cuvelier GDE, Veroukis S, Hansen G. Toxic epidermal necrolysis and hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and literature review. *Clin Case Reports*. 2014;3(2):121–5.
75. Howard M, Corneli M. DRESS Syndrome: Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(7):499–502.
76. Penel-Page M, Ben Said B, Phan A, Hees L, Hartmann-Merlin C, Girard S, et al. Pièges diagnostiques d’un syndrome d’activation macrophagique. *Arch Pediatr*. 2017;24(3):254–9.
77. Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O. Multiple drug hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(3):129–38.
78. Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1140–8.